

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 9 月 15 日 (15.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/084664 A1(51) 国際特許分類: A61K 31/4045, A61P
19/10, C07D 209/16, 209/30

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/003743

(22) 国際出願日: 2005 年 3 月 4 日 (04.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-064408 2004 年 3 月 8 日 (08.03.2004) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 有
限会社金沢大学ティ・エル・オー (KANAZAWA
UNIVERSITY TECHNOLOGY LICENSING OR-
GANIZATION LTD.) [JP/JP]; 〒9201192 石川県金沢
市角間町ヌ 7 番地金沢大学内 Ishikawa (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 染井 正徳
(SOMEI, Masanori) [JP/JP]; 〒9202101 石川県白山市
菅谷町ニ 4 〇-3 Ishikawa (JP). 服部 淳彦 (HATTORI,
Atsuhiko) [JP/JP]; 〒2720824 千葉県市川市菅野
1-2 3-1 3 Chiba (JP). 鈴木 信雄 (SUZUKI, Nobuo)
[JP/JP]; 〒9300892 富山県富山市石坂 2 6 4 8 Toyama
(JP).(74) 代理人: 平木 祐輔, 外 (HIRAKI, Yusuke et al.); 〒
1050001 東京都港区虎ノ門 4 丁目 3 番 2 〇 号 神谷町
MTビル 1 9 階 Tokyo (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

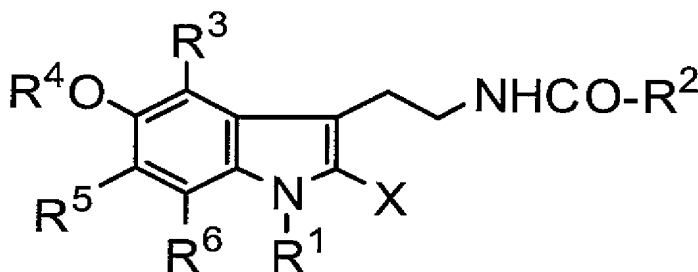
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: INDOLE DERIVATIVES AND USES THEREOF

(54) 発明の名称: インドール誘導体及びその用途

R² is substituted or unsubstituted C₁₋₂₁ alkyl; R³, R⁵ and R⁶ are each independently hydrogen or halogeno; and R⁴ is hydrogen or substituted or unsubstituted C₁₋₆ alkyl.(57) Abstract: Compounds represented by the general formula [1] or salts thereof; and osteoporosis remedies, osteoblast activators, and osteoclast inhibitors, containing the same: wherein X is halogeno; R¹ is hydrogen, substituted or unsubstituted C₁₋₆ alkyl, substituted or unsubstituted C₂₋₆ alkenyl, substituted or unsubstituted C₂₋₆ alkynyl, a substituted or unsubstituted aromatic group, substituted or unsubstituted aralkyl, substituted or unsubstituted acyl, substituted or unsubstituted arylsulfonyl, substituted or unsubstituted C₁₋₆ alkylsulfonyl, or hydroxy;(57) 要約: 本発明は、次式 (I): 【化 1】 (式中、X はハロゲン原子を表し; R¹ は水素原子、置換又は非置換の C₁₋₆-アルキル基、置換又は非置換の C₂₋₆-アルケニル基、置換又は非置換の C₂₋₆-アルキニル基、置換又は非置換の芳香族基、置換又は非置換のアラルキル基、置換又は非置換のアシル基、置換又は非置換のアリアルシルホニル基、置換又は非置換の C₁₋₆-アルキルスルホニル基、又は水酸基を表し; R² は置換又は非置換の C₁₋₂₁-アルキル基を表し; R³、R⁵ 及び R⁶ は、同一又は異なり、水素原子又はハロゲン原子を表し; R⁴ は水素原子、又は置換又は非置換の C₁₋₆-アルキル基を表す。) で示される化合物又はその塩、並びにこれらを含む骨粗鬆症治療薬、骨芽細胞活性化剤及び破骨細胞抑制剤に関する。

WO 2005/084664 A1

明 細 書

インドール誘導体及びその用途

技術分野

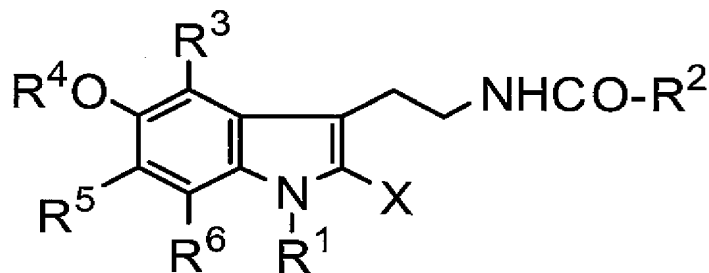
[0001] 本発明は、インドール誘導体及びその用途、特に骨粗鬆症治療薬、骨芽細胞活性化剤及び破骨細胞抑制剤に関する。

背景技術

[0002] 骨粗鬆症は骨の形成を担う骨芽細胞と骨の吸収を司る破骨細胞の働きのバランスが崩れて発症する。骨芽細胞を活性化させる化合物及び破骨細胞を抑制する化合物は骨粗鬆症の治療に有効であると考えられるが、単独の機能を持つ化合物では十分な効果は得られない。エストロゲンは、骨芽細胞を活性化させ、破骨細胞を抑制すると考えられ骨粗鬆症の治療に用いられているが、骨以外の細胞、特に生殖器官に対する作用を併せもつため、子宮癌、乳癌の危険性が増加する等の副作用が懸念されており、また、厚生労働省は、2004年1月29日付で、エストロゲンを長期間服用すると、乳癌や痴呆症の発症を高める可能性があるとして、注意を呼びかける安全性情報を発している。更に、エストロゲンは、分子構造が複雑であるため、合成は煩雑かつ困難である。

[0003] 式(I)：

[化1]



[0004] において、Xが水素原子、R¹が水素原子、R²がメチル基、R³、R⁵及びR⁶が水素原子、R⁴がメチル基を表すインドール誘導体であるメラトニン(N-アセチル-5-メトキシトリプタミン)は骨芽細胞及び破骨細胞の両者に対して抑制的に作用することが報告さ

れている(非特許文献1)。

[0005] また、前記式(I)において、Xが臭素原子、R¹が水素原子、R²がメチル基、R³、R⁵及びR⁶が水素原子、R⁴がメチル基である化合物、X及びR⁵が臭素原子、R¹が水素原子、R²がメチル基、R³及びR⁶が水素原子、R⁴がメチル基である化合物、X及びR³が臭素原子、R¹が水素原子、R²がメチル基、R⁵及びR⁶が水素原子、R⁴がメチル基である化合物、並びにX、R³及びR⁵が臭素原子、R¹が水素原子、R²がメチル基、R⁶が水素原子、R⁴がメチル基である化合物が、メラトニンを臭素化することにより得られることが報告されているが、骨芽細胞及び破骨細胞に対する作用については検討されていない(非特許文献2)。

非特許文献1: N. Suzuki, and A. Hattori, J. Pineal Res., 33, 253-258 (2002)

非特許文献2: M. Somei, Y. Fukui, M. Hasegawa, N. Oshikiri, and T. Hayashi, Heterocycles, 53, 1725-1736 (2000)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

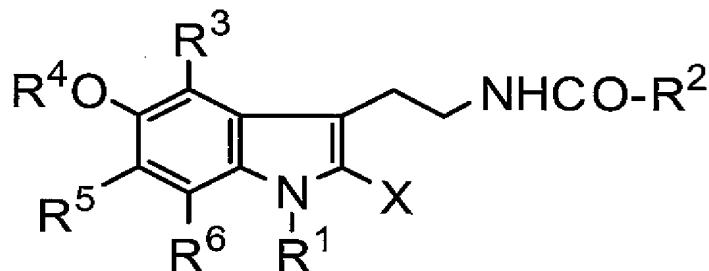
[0006] 本発明は、骨芽細胞を活性化させ、かつ破骨細胞を抑制するインドール誘導体及びこれを用いた骨粗鬆症治療薬、骨芽細胞活性化剤及び破骨細胞抑制剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明は、以下の発明を包含する。

[0008] (1) 次式(I) :

[化2]



[0009] (式中、Xはハロゲン原子を表し;R¹は水素原子、置換又は非置換のC₁₋₆-アルキル基、置換又は非置換のC₂₋₆-アルケニル基、置換又は非置換のC₂₋₆-アルキニル基、置換又は非置換の芳香族基、置換又は非置換のアラルキル基、置換又は非置換のアシル基、置換又は非置換のアリールスルホニル基、置換又は非置換のC₁₋₆-アルキルスルホニル基、又は水酸基を表し;R²は置換又は非置換のC₁₋₂₁-アルキル基を表し;R³、R⁵及びR⁶は、同一又は異なり、水素原子又はハロゲン原子を表し;R⁴は水素原子、又は置換又は非置換のC₁₋₆-アルキル基を表す。)

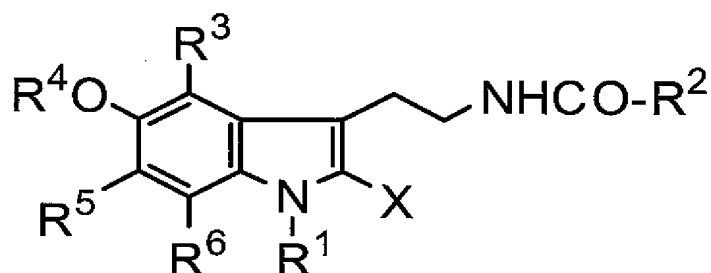
で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する骨粗鬆症治療薬。

[0010] (2)前記(1)に記載の式(I)で示される化合物又はその塩を含有する骨芽細胞活性化剤。

[0011] (3)前記(1)に記載の式(I)で示される化合物又はその塩を含有する破骨細胞抑制剤。

[0012] (4)次式(I'):

[化3]



[0013] (式中、Xはハロゲン原子又は水素原子を表し;R¹は水素原子、置換又は非置換のC₁₋₆-アルキル基、置換又は非置換のC₂₋₆-アルケニル基、置換又は非置換のC₂₋₆-アルキニル基、置換又は非置換の芳香族基、置換又は非置換のアラルキル基、置換又は非置換のアシル基、置換又は非置換のアリールスルホニル基、置換又は非置換のC₁₋₆-アルキルスルホニル基、又は水酸基を表し;R²は置換又は非置換のC₁₋₂₁-アルキル基を表し;R³、R⁵及びR⁶は、同一又は異なり、水素原子又はハロゲン原子を表すが、Xが水素原子を表す場合、R³、R⁵及びR⁶の少なくとも1つは塩素原子を

表し;R⁴は水素原子、又は置換又は非置換のC₁₋₆-アルキル基を表す。)

で示される化合物又はその塩(但し、前記式(I')において、Xが臭素原子、R¹が水素原子、R²がメチル基、R³、R⁵及びR⁶が水素原子、R⁴がメチル基である化合物、X及びR⁵が臭素原子、R¹が水素原子、R²がメチル基、R³及びR⁶が水素原子、R⁴がメチル基である化合物、X及びR³が臭素原子、R¹が水素原子、R²がメチル基、R⁵及びR⁶が水素原子、R⁴がメチル基である化合物、並びにX、R³及びR⁵が臭素原子、R¹が水素原子、R²がメチル基、R⁶が水素原子、R⁴がメチル基である化合物を除く。)

- [0014] (5)前記(4)に記載の式(I')において、Xが臭素原子、R¹が置換又は非置換のC₁₋₆-アルキル基、置換又は非置換のC₂₋₆-アルケニル基、置換又は非置換のC₂₋₆-アルキニル基、置換又は非置換の芳香族基、置換又は非置換のアラルキル基、置換又は非置換のアシル基、置換又は非置換のアリールスルホニル基、又は置換又は非置換のC₁₋₆-アルキルスルホニル基、R²がメチル基、R³、R⁵及びR⁶は、同一又は異なり、水素原子又は臭素原子、R⁴はメチル基である化合物又はその塩。

- [0015] (6)前記(4)又は(5)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

発明の効果

- [0016] 本発明によれば、骨芽細胞を活性化させ、かつ破骨細胞を抑制するインドール誘導体及びこれを用いた骨粗鬆症治療薬、骨芽細胞活性化剤及び破骨細胞抑制剤を提供することができる。また、本発明のインドール誘導体は、エストロゲンよりも容易に合成でき、大量生産が可能である。

図面の簡単な説明

- [0017] [図1A]各種インドール誘導体の破骨細胞に対する影響を示す。
 [図1B]各種インドール誘導体の破骨細胞に対する影響を示す。
 [図2A]各種インドール誘導体の骨芽細胞に対する影響を示す。
 [図2B]各種インドール誘導体の骨芽細胞に対する影響を示す。

符号の説明

- [0018] pNP パラニトロフェノール

* p<0.05

** $p < 0.01$

*** $p < 0.001$

No.4 2-ブロモメラトニン

No.7 2, 4, 6-トリブロモメラトニン(1c) (実施例6)

No.9 1-アリル-2, 4, 6-トリブロモメラトニン(実施例2)

No.10 2, 4, 6-トリブロモ-1-プロパルギルメラトニン(実施例1)

No.11 1-ベンジル-2, 4, 6-トリブロモメラトニン(実施例3)

No.29 2, 4, 6, 7-テトラブロモメラトニン(1e) (実施例6)

発明を実施するための最良の形態

[0019] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0020] 本発明において、 C_{1-6} -アルキル基、及び各置換基中の「 C_{1-6} -アルキル」としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

[0021] C_{1-21} -アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、イコシル基、ヘンイコシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

[0022] 前記式(I)及び(I')において R^2 で表される C_{1-21} -アルキル基としては、 C_{1-6} -アルキル基が好ましい。

[0023] C_{2-6} -アルケニル基としては、例えばビニル基、1-プロペニル基、アリル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基が挙げられる。

[0024] C_{2-6} -アルキニル基としては、例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル(プロパルギル)基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基が挙げられる。

[0025] 芳香族基としては、例えばフェニル基、トリル基、ナフチル基等の芳香族炭化水素基；フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリ

ル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、キノリル基、イソキノリル基等の芳香族複素環基が挙げられる。

[0026] アラルキル基としては、例えばベンジル基、フェネチル基が挙げられる。

[0027] アシル基としては、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基(プロパノイル基)、ブチリル基(ブタノイル基)、バレリル基(ペンタノイル基)、ヘキサノイル基等の C_{1-6} —脂肪族アシル基;ベンゾイル基、トルオイル基等の芳香族アシル基(アロイル基)が挙げられる。

[0028] アリールスルホニル基としては、例えばフェニルスルホニル基(ベンゼンスルホニル基)、p-トルエンスルホニル(トシル)基、ナフタレンスルホニル基等の芳香族炭化水素—スルホニル基;フランスルホニル基、チオフェンスルホニル基、ピロールスルホニル基、オキサゾールスルホニル基、イソオキサゾールスルホニル基、チアゾールスルホニル基、イソチアゾールスルホニル基、イミダゾールスルホニル基、ピラゾールスルホニル基、ピリジンスルホニル基、ピリミジンスルホニル基、ピリダジンスルホニル基、ピラジンスルホニル基、キノリンスルホニル基、イソキノリンスルホニル基等の芳香族複素環—スルホニル基が挙げられる。

[0029] C_{1-6} —アルキルスルホニル基としては、例えば、メタンスルホニル(メシル)基、エタンスルホニル基が挙げられる。

[0030] ハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

[0031] 前記式(I)及び(I')において R^1 、 R^2 又は R^4 で表される C_{1-6} —アルキル基及び C_{1-2} —アルキル基、 R^1 で表される C_{2-6} —アルケニル基、 C_{2-6} —アルキニル基及び C_{1-6} —アルキルスルホニル基は、芳香族基、アシル基、水酸基、カルボキシ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} —アルコキシ基(例えばメキシ基、エトキシ基、プロポキシ基)等から選ばれた1以上の置換基で置換されていてもよい。

[0032] 前記式(I)及び(I')において R^1 で表される芳香族基、アラルキル基、アシル基及びアリールスルホニル基は、 C_{1-6} —アルキル基、 C_{2-6} —アルケニル基、 C_{2-6} —アルキニル基、芳香族基、アシル基、水酸基、カルボキシ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} —アルコキ

シ基(例えばメキシ基、エトキシ基、プロポキシ基)等から選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。

[0033] 前記式(I)で示される化合物の薬学的に許容される塩としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、ピロ硫酸、メタリン酸等の無機酸、又はクエン酸、安息香酸、酢酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、スルホン酸(例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸)等の有機酸との塩が挙げられる。また、フェノール性水酸基又はカルボキシル基を有する場合には、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩として用いることもできる。

[0034] 前記式(I)で示される化合物のうち、 R^1 が水素原子である化合物は、例えば、前記式(I)においてXが水素原子である化合物(例えば、メラトニン)を、M. Somei, Y. Fukui, M. Hasegawa, N. Oshikiri, and T. Hayashi, *Heterocycles*, **53**, 1725-1736 (2000)(非特許文献2)に記載の方法に従って、ハロゲン化することにより製造することができる。また、前記式(I)において R^1 が水酸基、Xが水素原子である化合物(例えば、1-ヒドロキシメラトニン)をハロゲン化することによっても、前記式(I)において R^1 が水素原子、Xがハロゲン原子である化合物を製造することができる。

[0035] 前記式(I)で示される化合物のうち、 R^1 が置換又は非置換の C_{1-6} -アルキル基、置換又は非置換の C_{2-6} -アルケニル基、置換又は非置換の C_{2-6} -アルキニル基、置換又は非置換の芳香族基、置換又は非置換のアラルキル基、置換又は非置換のアシル基、置換又は非置換のアリールスルホニル基、又は置換又は非置換の C_{1-6} -アルキルスルホニル基である化合物は、例えば、前記のようにして得られた前記式(I)においてXがハロゲン原子である化合物を、N, N-ジメチルホルムアミド(以下「DMF」という。)等の有機溶媒中、塩基触媒の存在下、式: R^1-X (式中、 R^1 は前記と同義であり、Xはハロゲン原子を表す。)で示される化合物と反応させることにより製造することができる。

[0036] また、前記式(I)で示される化合物のうち、 R^1 が水酸基である化合物は、例えば、前記のようにして得られた前記式(I)においてXがハロゲン原子である化合物を、過酸化水素及びタングステン酸ナトリウムで処理することにより製造することができる。

[0037] 前記式(I)で示される化合物のうち、 R^4 が水素原子である化合物は、例えば、前記

式(I)においてX及び R^4 が水素原子である化合物(例えば、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 が水素原子である)をハロゲン化(例えば、酢酸、クロロホルム等を溶媒として、臭素又はN-ブロモコハク酸イミド等の臭素化剤で処理)することにより製造することができる。

[0038] 前記式(I)で示される化合物は、塩基触媒の存在下、加水分解して、アシル基($-CO-R^2$)を脱離させた後、酸無水物($R^{2'}-CO-O-COR^{2'}$)等で処理し、別のアシル基を導入することにより、アシル基を変換することができる。この際、中間体である脱アシル化体は、一般に空气中で酸化されやすいため、精製することなく、次のアシル化工程に用いることが好ましい。

[0039] 前記式(I')で示される化合物のうち、Xが水素原子であり、 R^3 、 R^5 及び R^6 の少なくとも1つが塩素原子である化合物は、新規化合物であり、骨粗鬆症治療薬として、又は前記式(I')において、Xがハロゲン原子であり、 R^3 、 R^5 及び R^6 の少なくとも1つが塩素原子である化合物の合成中間体として有用である。

[0040] 前記式(I')で示される化合物のうち、Xが水素原子であり、 R^3 、 R^5 及び R^6 の少なくとも1つが塩素原子である化合物は、後述する実施例10～13に例示されるように、4位、6位及び7位の少なくとも1つが水素原子であるN-アシル-2, 3-ジヒドロトリプタミン誘導体(例えば、2, 3-ジヒドロメラトニン)の1位をtert-ブトキシカルボニル基等で保護した後、N-クロコハク酸イミド等で塩素化し、その後、脱保護した後、活性二酸化マンガン等で処理し、脱水素することにより製造することができる。

[0041] 前記のようにして得られる生成物を精製するには、通常用いられる手法、例えばシリカゲル等を担体として用いたカラムクロマトグラフィーやメタノール、エタノール、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、水等を用いた再結晶法によればよい。カラムクロマトグラフィーの溶出溶媒としては、メタノール、エタノール、クロロホルム、アセトン、ヘキサン、ジクロロメタン、酢酸エチル、及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。

[0042] 前記式(I)で示される化合物及びその薬学的に許容される塩(以下「2-ハロインドール誘導体(I)」という。)は、骨芽細胞を活性化させ、かつ破骨細胞を抑制する作用を有し、骨に関する種々の疾患、例えば骨粗鬆症の予防又は治療のための医薬組成物として、また、骨芽細胞活性化剤及び破骨細胞抑制剤として、各種分野、例えば再生医療、歯科分野、魚類の生育、家畜の健康な生育による食肉生産、卵生産に

有用である。また、ラジカルスクベンジャー作用を有し、不眠症、生活習慣病の予防又は治療のための医薬組成物としても有用である。

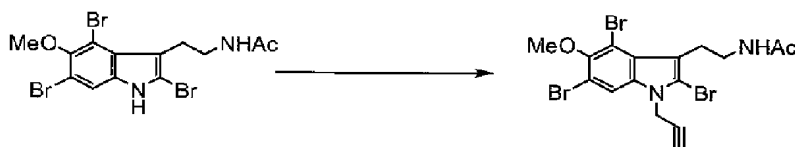
- [0043] 本発明の骨粗鬆症治療薬は、他の骨粗鬆症治療薬、例えばカルシウム製剤、ビタミンD系製剤、ホルモン系製剤、カルシトニン系製剤、ビスフォスホネート製剤、イブリフラボン製剤などと併用することができる。この場合には、必要に応じて、後述の投与量を適宜増減することができる。
- [0044] 以下、2-ハロインドール誘導体(I)の投与量及び製剤化について説明する。
- [0045] 2-ハロインドール誘導体(I)はそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物及びヒトに投与することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、徐放性製剤、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤等の経口剤、注射剤、坐剤、塗布剤、貼付剤等の非経口剤が挙げられる。
- [0046] 経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニト、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を用いて常法に従って製造される。
- [0047] この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。
- [0048] 結合剤としては、例えばデンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴールが挙げられる。
- [0049] 崩壊剤としては、例えばデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。
- [0050] 界面活性剤としては、例えばラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80が挙げられる。
- [0051] 滑沢剤としては、例えばタルク、ロウ類、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコールが挙げられる。

- [0052] 流動性促進剤としては、例えば軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウムが挙げられる。
- [0053] 注射剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、オリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。更に必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、注射剤は安定性の点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。更に、必要に応じて適宜、等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤等を加えてもよい。
- [0054] その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、貼付剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。
- [0055] 本発明の製剤は、剤形、投与経路等により異なるが、1日1～数回から1～数回／週～月の投与が可能である。
- [0056] 経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年令、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で2-ハロインドール誘導体(I)の重量として1～200mgを、1日数回に分けての服用が適当である。
- [0057] 非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年令、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で2-ハロインドール誘導体(I)の重量として1日1～50mgの静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射が適当である。
- [0058] 本明細書は、本願の優先権の基礎である特願2004-64408の明細書及び／又は図面に記載される内容を包含する。

実施例

- [0059] 以下、実施例をあげて本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。
- [0060] [実施例1]
2, 4, 6-トリブロモメラトニンから2, 4, 6-トリブロモ-1-プロパルギルメラトニン(N-アセチル-2, 4, 6-トリブロモ-5-メトキシ-1-プロパルギルインドール-3-エタナミン)の合成

[化4]



[0061] 30. 1mg (0. 064mmol) の2, 4, 6-トリブロモメラトニン (N-アセチル-2, 4, 6-トリブロモ-5-メトキシインドール-3-エタナミン) (M. Somei, Y. Fukui, M. Hasegawa, N. Oshikiri, and T. Hayashi, *Heterocycles*, **53**, 1725-1736 (2000)) を2. 0mLのDMFに溶解した溶液に、31. 9mg (0. 22mmol) の炭酸カリウムを加えて室温下5分撹拌した。この溶液に、0. 09mL (1. 28mmol) のプロパルギルクロリドを加えて室温下4時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルエステル-メタノール (95:5, v/v) 混合溶媒を加えて撹拌後、有機相を分離した。水相を更に酢酸エチルエステル-メタノール (95:5, v/v) 混合溶媒で3回抽出した。有機相と抽出液を合し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して黄色油状物を得た。シリカゲルを担体とし、酢酸エチルエステルを溶出溶媒とするカラムクロマトグラフィーで精製すると31. 6mg (97%) の収率で目的物が得られた。酢酸エチルエステル-ヘキサンから再結晶して、無色の針状晶を得た。

[0062] mp 199-200°C.

IR (KBr): 3286, 1628, 1558, 1456, 1435, 1410, 1294, 1018 cm^{-1} .

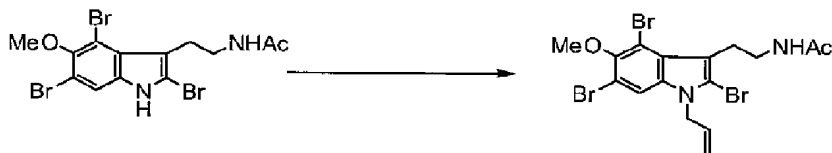
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.93 (3H, s), 2.34 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 3.23 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.58 (2H, dt, $J = 2.9, 6.6$ Hz, 重水添加によりt, $J = 6.6$ Hz に変化), 3.89 (3H, s), 4.91 (2H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.54 (1H, br t, $J = 6.6$ Hz, 重水添加により消失), 7.58 (1H, s).

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Br}_3\text{N}_3\text{O}_2$: C, 37.90; H, 2.98; N, 5.53. Found: C, 37.78; H, 3.00; N, 5.44.

[実施例2]

2, 4, 6-トリブロモメラトニンから1-アリル-2, 4, 6-トリブロモメラトニン (N-アセチル

ルー1-アリルルー2, 4, 6-トリブロモ5-メトキシインドール-3-エタナミン)の合成
[化5]



[0063] 30. 2mg (0.064mmol)の2, 4, 6-トリブロモメラトニン(N-アセチル-2, 4, 6-トリブロモ5-メトキシインドール-3-エタナミン)を2.0mLのDMFに溶解した溶液に、31. 1mg (0.22mmol)の炭酸カリウムを加えて室温下5分撹拌した。この溶液に、0.11mL (1.28mmol)のアリルブロミドを加えて室温下1.5時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルエステル-メタノール(95:5, v/v)混合溶媒を加えて撹拌後、有機相を分離した。水相を更に酢酸エチルエステル-メタノール(95:5, v/v)混合溶媒で3回抽出した。有機相と抽出液を合し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して黄色油状物を得た。シリカゲルを担体とし、酢酸エチルエステルを溶出溶媒とするカラムクロマトグラフィーで精製すると31.0mg (95%)の収率で目的物が得られた。酢酸エチルエステル-ヘキサンから再結晶して、無色の針状晶を得た。

[0064] mp 142-143°C.

IR (KBr): 3284, 1633, 1562, 1456, 1412, 1298, 1018 cm^{-1} .

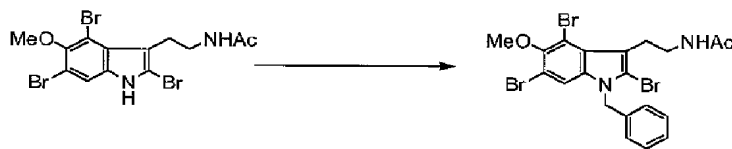
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.93 (3H, s), 3.24 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.58 (2H, q, $J=6.6$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.76 (2H, dt, $J=4.9, 1.7$ Hz), 4.89 (1H, d, $J=16.6$ Hz), 5.20 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 5.55 (1H, br t, 重水添加により消失), 5.87 (1H, ddt, $J=16.6, 10.3, 4.9$ Hz), 7.4 (1H, s).

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Br}_3\text{N}_2\text{O}_2$: C, 37.75; H, 3.37; N, 5.50. Found: C, 37.75; H, 3.37; N, 5.42.

[実施例3]

2, 4, 6-トリブロモメラトニンから1-ベンジル-2, 4, 6-トリブロモメラトニン(N-アセ

チル-1-ベンジル-2, 4, 6-トリブロモ-5-メキシインドール-3-エタナミン)の合成
[化6]



[0065] 40. 1mg (0. 086mmol) の2, 4, 6-トリブロモメラトニン (N-アセチル-2, 4, 6-トリブロモ-5-メキシインドール-3-エタナミン) を2. 0mLのDMFに溶解した溶液に、41. 4mg (0. 30mmol) の炭酸カリウムを加えて室温下5分撹拌した。この溶液に、0. 20mL (1. 72mmol) のベンジルブロミドを加えて室温下1時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルエステル-メタノール (95:5, v/v) 混合溶媒を加えて撹拌後、有機相を分離した。水相を更に酢酸エチルエステル-メタノール (95:5, v/v) 混合溶媒で3回抽出した。有機相と抽出液を合し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して黄色油状物を得た。シリカゲルを担体とし、酢酸エチルエステルを溶出溶媒とするカラムクロマトグラフィーで精製すると40. 3mg (83%) の収率で目的物が得られた。酢酸エチルエステル-ヘキサンから再結晶して、無色の針状晶を得た。

[0066] mp 218-219°C.

IR (KBr): 3280, 1630, 1547, 1454, 1414, 1360, 1298, 1014 cm^{-1} .

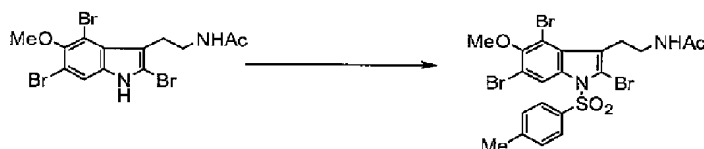
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.91 (3H, s), 3.26 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.61 (2H, td, $J=12.7, 6.6$ Hz), 3.88 (3H, s), 5.36 (2H, s), 5.54 (1H, br t, $J=6.6$ Hz, 重水添加により消失), 7.01 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 7.27-7.33 (3H, m), 7.39 (1H, s).

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Br}_3\text{N}_3\text{O}_2$: C, 42.97; H, 3.43; N, 5.01. Found: C, 42.76; H, 3.40; N, 4.86.

[実施例4]

2, 4, 6-トリブロモメラトニンから2, 4, 6-トリブロモ-1-トシルメラトニン (N-アセチル-2, 4, 6-トリブロモ-5-メキシ-1-トシルインドール-3-エタナミン) の合成

[化7]



[0067] 40.5mg(0.086mmol)の2,4,6-トリブロモメラトニン(N-アセチル-2,4,6-トリブロモ-5-メキシインドール-3-エタナミン)を2.0mLのDMFに溶解した溶液に、4.1mg(0.10mmol)の水素化ナトリウムを加えて窒素雰囲気下室温で10分撹拌した。この溶液に、348.0mg(1.30mmol)のトシルクロリドを加え、室温下1時間撹拌した。反応液に食塩水を加え、クロロホルム-メタノール(95:5, v/v)混合溶媒で3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して油状物を得た。シリカゲルを担体とし、クロロホルム-メタノール(98:2, v/v)混合溶媒を溶出溶媒とするカラムクロマトグラフィーで精製すると40.4mg(75%)の収率で目的物が得られた。クロロホルム-ヘキサンから再結晶して、無色の針状晶を得た。

[0068] mp 215-216°C.

IR (KBr): 3305, 1628, 1541, 1454, 1392, 1200, 1174 cm^{-1} .

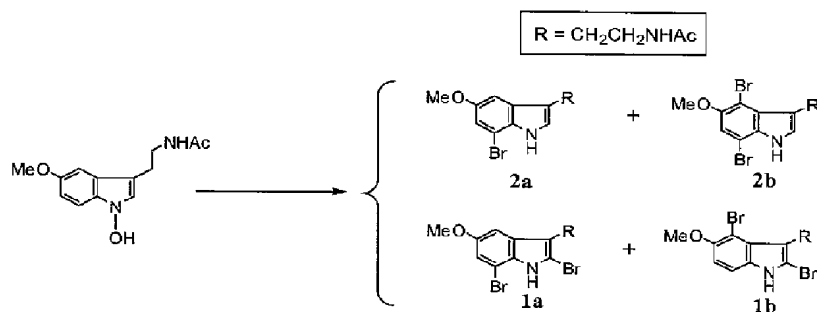
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.88 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.18 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.49 (2H, q, $J=6.6$ Hz), 3.90 (3H, s), 5.42 (1H, br t, 重水添加により消失), 7.27 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 7.74 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 8.59 (1H, s).

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Br}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 38.55; H, 3.07; N, 4.50. Found: C, 38.28; H, 3.15; N, 4.30.

[実施例5]

1-ヒドロキシメラトニンから2,7-ジブロモメラトニン(1a)、2,4-ジブロモメラトニン(1b)、7-ブロモメラトニン(2a)及び4,7-ジブロモメラトニン(2b)の合成

[化8]



[0069] 101. 0mg (0. 41mmol) の1-ヒドロキシメラトニン (M. Somei, N. Oshikiri, M. Hasegawa, and F. Yamada, *Heterocycles*, 51, 1237-1242 (1999)) を5. 0mLの酢酸に溶かした溶液に、0. 57モル濃度の臭素酢酸溶液を0. 68mL (0. 39mmol) 加え、室温下5時間攪拌した。反応液に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、氷冷下20%水酸化ナトリウム水溶液を加えて中性にした。全体をクロロホルム-メタノール (95:5, v/v) 混合溶媒で3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して油状物を得た。シリカゲルを担体とし、クロロホルム-メタノール (98:2, v/v) 混合溶媒を溶出溶媒とするカラムクロマトグラフィーで精製すると、溶出順に12. 0mgの2, 7-ジブロモメラトニン (1a) (8%)、20. 0mgの2, 4-ジブロモメラトニン (1b) (13%)、7. 1mgの7-ブロモメラトニン (2a) (6%)、18. 4mgの4, 7-ジブロモメラトニン (2b) (12%) 及び8. 8mg (9%) の未反応原料を得た。

[0070] [7-ブロモメラトニン (2a)]

性状: 無色油状物。

[0071] IR (KBr): 3209, 1653, 1541, 1489, 1043, 829 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.93 (3H, s), 2.92 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.57 (2H, q, J=6.7 Hz, 重水添加により t, J=6.7 Hzに変化), 3.85 (3H, s), 5.51 (1H, br s, 重水添加により消失), 7.00 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.06 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.07 (1H, d, J=2.0 Hz, 重水添加により s に変化), 8.09 (1H, br s, 重水添加により消失).

高分解能質量分析 m/z: Calcd for C₁₃H₁₅BrN₂O₂: 310.0316, 312.0297. Found:

310.0320, 312.0304.

[4, 7-ジブロモメラトニン(2b)]

mp 212-213°C (分解点、クロロホルム-ヘキサンから再結晶して無色の粉状晶となる).

IR (KBr): 3269, 1635, 1618, 1558, 1301, 607 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.79 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.51 (2H, q, $J=6.6$ Hz, 重水添加により t, $J=6.6$ Hzに変化), 3.84 (3H, s), 5.45 (1H, br s, 重水添加により消失), 7.02 (1H, d, $J=2.2$ Hz, 重水添加により s に変化), 6.95 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.05 (1H, br s, 重水添加により消失).

質量分析 m/z : 388 (M^+), 390 (M^+), 392 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}_2 \cdot 1/8\text{H}_2\text{O}$: C, 39.80; H, 3.66; N, 7.14. Found: C, 39.62; H, 3.63; N, 7.06.

[2, 7-ジブロモメラトニン(1a)]

mp 211-213°C (分解点、クロロホルム-ヘキサンから再結晶して無色の粉状晶となる).

IR (KBr): 3114, 1643, 1626, 1568, 1487, 1078, 825 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.93 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.51 (2H, q, $J=6.6$ Hz, 重水添加により t, $J=6.6$ Hzに変化), 3.84 (3H, s), 5.45 (1H, br s, 重水添加により消失), 7.02 (1H, d, $J=2.2$ Hz, 重水添加により s に変化), 6.95 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.05 (1H, br s, 重水添加により消失).

質量分析 m/z : 388, 390, 392 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 39.57; H, 3.70; N, 7.10. Found: C, 39.57; H, 3.61; N, 6.94.

[2, 4-ジブロモメラトニン(1b)]

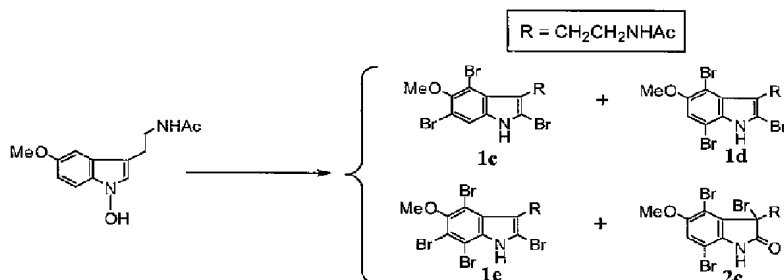
M. Somei, Y. Fukui, M. Hasegawa, N. Oshikiri, and T. Hayashi, *Heterocycles*, **53**, 1725-1736 (2000)に記載の化合物11の物性と一致した。

[0072] [実施例6]

1-ヒドロキシメラトニンから2, 4, 7-トリブロモメラトニン(1d)、2, 4, 6, 7-テトラブロ

モメラトニン(1e)、2, 4, 6-トリブロモメラトニン(1c)及び3-(2-アセトアミドエチル)-3, 4, 7-トリブロモ-5-メトキシ-2-オキシインドリン(2c)の合成

[化9]



[0073] 54. 1mg(0. 22mmol)の1-ヒドロキシメラトニンを3. 0mLの酢酸に溶かした溶液に、0. 57モル濃度の臭素酢酸溶液を1. 14mL(0. 65mmol)加え、室温下2時間攪拌した。実施例5と同じ後処理とカラムクロマトグラフィーで精製すると、溶出順に22. 6mgの2, 4, 7-トリブロモメラトニン(1d)(22%)、21. 0mgの2, 4, 6, 7-テトラブロモメラトニン(1e)(18%)、2. 7mgの2, 4, 6-トリブロモメラトニン(1c)(3%)及び10. 3mgの3-(2-アセトアミドエチル)-3, 4, 7-トリブロモ-5-メトキシ-2-オキシインドリン(2c)(9%)を得た。

[0074] [2, 4, 7-トリブロモメラトニン(1d)]

mp 220-221°C (分解点、クロロホルム-ヘキサンから再結晶して無色の粉状晶となる)。

IR (KBr): 3140, 1674, 1550, 1527, 1300, 1107, 1066 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.93 (3H, s), 3.19 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.59 (2H, q, J=6.6 Hz, 重水添加により t, J=6.6 Hzに変化), 3.91 (3H, s), 5.55 (1H, br s, 重水添加により消失), 7.05 (1H, s), 8.25 (1H, br s, 重水添加により消失)。

Anal. Calcd for C₁₃H₁₃Br₃N₃O₂ : C, 33.29; H, 2.79; N, 5.97. Found: C, 33.27; H, 2.87; N, 5.94.

[2, 4, 6, 7-テトラブロモメラトニン(1e)]

mp 232-234°C (分解点、クロロホルム-ヘキサンから再結晶して無色の柱状晶となる)

).

IR (KBr): 3095, 1624, 1576, 1433, 1288, 1039 cm^{-1} .

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.77 (3H, s), 2.99 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.27 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 3.79 (3H, s), 7.88 (1H, br t, $J=7.0$ Hz), 12.33 (1H, br s, 重水添加により消失).

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrN}_4\text{O}_2$: C, 28.50; H, 2.21; N, 5.11. Found: C, 28.25; H, 2.29; N, 4.84.

[3-(2-アセトアミドエチル)-3, 4, 7-トリブロモ-5-メトキシ-2-オキソインドリン(2c)]

性状: 黄色油状物.

IR (film): 3261, 1734, 1653, 1466, 1435, 1298, 754 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.83 (3H, s), 2.70-2.76 (1H, m), 3.10-3.19 (3H, m), 3.88 (3H, s), 5.53 (1H, br s, 重水添加により消失), 6.95 (1H, s), 8.04 (1H, br s, 重水添加により消失).

高分解能質量分析 m/z : Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Br}_3\text{N}_3\text{O}_3$: 482.8554, 484.8534, 486.8513, 488.8493. Found: 482.8508, 484.8505, 486.8502, 488.8497.

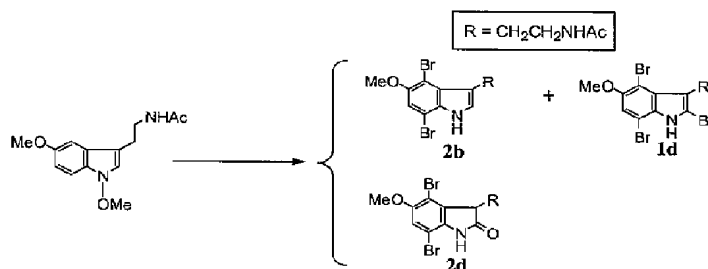
2, 4, 6-トリブロモメラトニン(1c)

M. Somei, Y. Fukui, M. Hasegawa, N. Oshikiri, and T. Hayashi, *Heterocycles*, **53**, 1725-1736 (2000)に記載の化合物12の物性と一致した。

[0075] [実施例7]

1-メトキシメラトニンから4, 7-ジブロモメラトニン(2b)、2, 4, 7-トリブロモメラトニン(1d)及び3-(2-アセトアミドエチル)-4, 7-ジブロモ-5-メトキシ-2-オキソインドリン(2d)の合成

[化10]



[0076] 107.9mg (0.41mmol)の1-メトキシメラトニンを5.0mLの酢酸に溶かした溶液に、0.57モル濃度の臭素酢酸溶液を0.70mL (0.40mmol)加え、室温下2時間攪拌した。実施例5と同じ後処理とカラムクロマトグラフィーで精製すると、溶出順に71.4mgの2,4,7-トリブロモメラトニン(1d) (37%)、18.4mgの4,7-ジブロモメラトニン(2b) (11%)及び26.1mgの3-(2-アセトアミドエチル)-4,7-ジブロモ-5-メトキシ-2-オキシインドリン(2d) (16%)を得た。

[0077] [3-(2-アセトアミドエチル)-4,7-ジブロモ-5-メトキシ-2-オキシインドリン(2d)]
mp 224-225°C (分解点、クロロホルム-メタノール-ヘキサンから再結晶して無色の粉状晶となる)。

IR (KBr): 3296, 1712, 1625, 1545, 1460, 1431, 1306, 1286 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.93 (3H, s), 2.26 (1H, dqd, J=13.4, 8.1, 2.4 Hz), 2.54 (1H, dtd, J=13.4, 6.6, 3.2 Hz), 3.37 (2H, qd, J=6.6, 2.4 Hz, 重水添加によりtd, J=6.6 Hz, 2.4 Hz, に変化), 3.65 (1H, dd, J=8.1, 3.2 Hz), 3.86 (3H, s), 5.99 (1H, br s, 重水添加により消失), 6.88 (1H, s), 7.52 (1H, br s, 重水添加により消失)。

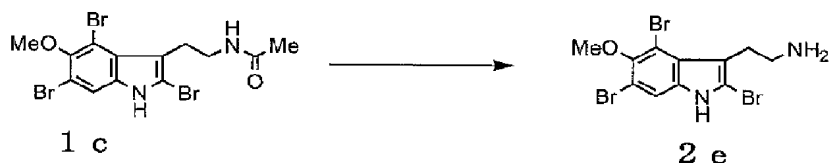
質量分析 m/z: 404, 406, 408 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₃H₁₄Br₂N₂O₃•1/2H₂O: C, 37.62; H, 3.64; N, 6.75. Found: C, 37.84; H, 3.47; N, 6.75.

[実施例8]

2,4,6-トリブロモメラトニン(1c)から2,4,6-トリブロモ-5-メトキシトリプタミン(2e)の合成

[化11]



[0078] 103.6mg (0.22mmol)の2, 4, 6-トリブロムメラトニン(1c)を2.0mLのメタノールに溶解した溶液に、2.0mL (33.4mmol)の40%水酸化ナトリウム水溶液を加え、5時間還流、撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルム-メタノール混合溶媒(9:1, v/v)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルを担体とし、クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水(46:3:0.3, v/v)の混合溶媒を溶出溶媒とするカラムクロマトグラフィーで精製すると、71.3 mg (76%)の収率で目的物が得られた。空气中で酸化され着色する不安定な無色の結晶。

[0079] mp 70°C (分解)。

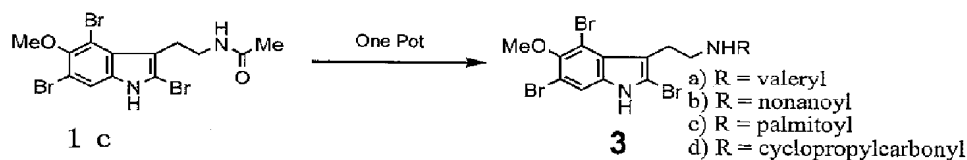
[0080] IR (KBr): 2931, 2868, 1583, 1552, 1452, 1403, 1300 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.77 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.95 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.31 (3H, br s), 3.77 (3H, s), 7.50 (1H, s).

高分解能質量分析 (FAB $^+$) m/z : Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Br}_3\text{N}_3\text{O}$: 424.8500, 426.8479, 428.8459, 430.8439. Found: 424.8524, 426.8507, 428.8474, 430.8463.

[実施例9]

[化12]



[0081] (1) 2, 4, 6-トリブロムメラトニン(1c)から2, 4, 6-トリブロモ-5-メトキシ-N-バレルトリプタミン(3a)の合成

104.5mg (0.22mmol)の2, 4, 6-トリブロムメラトニン(1c)を2.0mLのメタノール

ルに溶解した溶液に、2. 0mL (33. 4mmol) の40%水酸化ナトリウム水溶液を加え、5時間還流、撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルム-メタノール(9:1, v/v) 混合溶媒で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた2, 4, 6-トリブロモ-5-メキシトリプタミン(2e)を精製することなく、3. 0mLの無水クロロホルムに溶解した。この溶液に、3. 0mLのクロロホルム中で、23. 0mg (0. 23mmol) のトリエチルアミン、21. 2mg (0. 22mmol) のクロロ炭酸メチル、23. 0mg (0. 22mmol) の吉草酸から調製した酸無水物溶液を加えて、室温下1時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルム-メタノール混合溶媒(95:5, v/v) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルを担体とし、クロロホルムを溶出溶媒とするカラムクロマトグラフィーで精製すると、77. 9mg (68%) の収率で目的物が得られた。クロロホルム-ヘキサンから再結晶して、無色の板状晶を得た。

[0082] mp 74-79°C.

IR (KBr): 2960, 1624, 1520, 1404, 1300 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.29 (2H, sex, $J=7.3$ Hz), 1.56 (2H, quint, $J=7.3$ Hz), 2.13 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.18 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.61 (2H, q, $J=6.6$ Hz, 重水添加によりt, $J=6.6$ Hzに変化), 3.88 (3H, s), 5.63 (1H, br t, $J=6.6$ Hz, 重水添加により消失), 7.44 (1H, s), 8.69 (1H, br s, 重水添加により消失).

高分解能質量分析 m/z : Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrN}_3\text{O}_2$: 507.8996, 509.8976, 511.8956, 513.8935. Found: 507.8969, 509.8982, 511.8975, 513.8917.

(2) 2, 4, 6-トリブロムメラトニン(1c)から2, 4, 6-トリブロモ-5-メキシ-N-ノナノイルトリプタミン(3b)の合成

(1)の2, 4, 6-トリブロモ-5-メキシ-N-バレリルトリプタミン(3a)の合成法における吉草酸の代わりに、ノナン酸を用いて、同様の反応、後処理を行って、目的物(3b)を72%で合成した。クロロホルム-ヘキサンから再結晶して、無色の粉状晶を得た。

[0083] mp 58-62°C.

IR (KBr): 2922, 1606, 1550, 1414, 1302 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.21-1.31 (10H, m), 1.52-1.60 (2H,

m), 2.12 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.18 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.60 (2H, q, J=6.6 Hz, 重水添加によりt, J=6.6 Hzに変化), 3.88 (3H, s), 5.58 (1H, br t, J=6.6 Hz, 重水添加により消失), 7.45 (1H, s), 8.41 (1H, s, 重水添加により消失).

質量分析 m/z: 564, 566, 568, 570 (M^+).

Anal. Calcd for $C_{20}H_{27}BrN_3O_2 \cdot H_2O$: C, 41.05; H, 5.00; N, 4.79. Found: C, 40.93; H, 5.05; N, 4.95.

(3) 2, 4, 6-トリブロムメラトニン(1c)から2, 4, 6-トリブロモ-5-メトキシ-N-パルミトイルトリプタミン(3c)の合成

(1)の2, 4, 6-トリブロモ-5-メトキシ-N-バレリルトリプタミン(3a)の合成法における吉草酸の代わりに、パルミチン酸を用いて、同様の反応、後処理を行って、目的物(3c)を72%で合成した。クロロホルム-ヘキサンから再結晶して、無色の粉状晶を得た。

[0084] mp 107-108°C.

IR (KBr): 2918, 2850, 1618, 1550, 1410, 1298 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.88 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.22-1.27 (24H, m), 1.53-1.59 (2H, m), 2.12 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.18 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.61 (2H, q, J=6.6 Hz, 重水添加によりt, J=6.6 Hzに変化), 3.88 (3H, s), 5.61 (1H, br t, J=6.6 Hz, 重水添加により消失), 7.44 (1H, s), 8.62 (1H, br s, 重水添加により消失).

質量分析 m/z: 662, 664, 666, 668 (M^+).

Anal. Calcd for $C_{27}H_{41}BrN_3O_2 \cdot 1/2H_2O$: C, 48.09; H, 6.28; N, 4.15. Found: C, 48.15; H, 6.34; N, 4.17.

(4) 2, 4, 6-トリブロムメラトニン(1c)から2, 4, 6-トリブロモ-5-メトキシ-N-シクロプロピルカルボニルトリプタミン(3d)の合成

(1)の2, 4, 6-トリブロモ-5-メトキシ-N-バレリルトリプタミン(3a)の合成法における吉草酸の代わりに、シクロプロパンカルボン酸を用いて、同様の反応、後処理を行って、目的物(3d)を67%で合成した。クロロホルム-ヘキサンから再結晶して、無色のプリズム晶を得た。

[0085] mp 84-84.5°C.

IR (KBr): 3421, 1628, 1527, 1404, 1300 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 0.70 (2H, td, $J=7.4, 4.4$ Hz), 0.93 (2H, dt, $J=7.4, 4.4$ Hz), 1.29 (1H, tt, $J=7.4, 4.4$ Hz), 3.19 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.61 (2H, q, $J=6.5$ Hz, 重水添加によりt, $J=6.5$ Hzに変化), 3.88 (3H, s), 5.81 (1H, br t, $J=6.5$ Hz, 重水添加により消失), 7.43 (1H, s), 8.60 (1H, br s, 重水添加により消失).

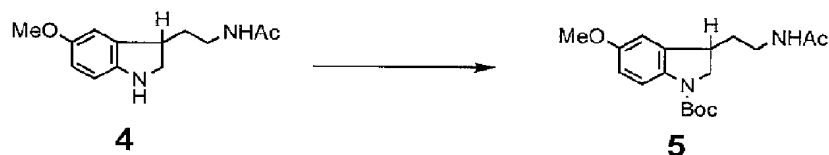
高分解能質量分析 m/z : Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_3\text{O}_2$: 491.8683, 493.8663, 495.8643, 497.8622. Found: 491.8698, 493.8634, 495.8635, 497.8594.

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 35.12; H, 3.34; N, 5.46. Found: C, 34.77; H, 3.00; N, 5.34.

[実施例10]

2, 3-ジヒドロメラトニン(4)からN-アセチル-1-tert-ブトキシカルボニル-2, 3-ジヒドロ-5-メキシトリプタミン(5)の合成

[化13]



[0086] 172. 5mg (0. 737mmol) の2, 3-ジヒドロメラトニン(M. Somei, Y. Fukui, M. Hasegawa, N. Oshikiri, T. Hayashi, Heterocycles, 53(8), 1725-1736 (2000)に報告された方法に従い合成)と17. 9mg (0. 15mmol) の4-ジメチルアミノピリジンを7. 0mLのクロロホルムに溶解した溶液に、207. 8mg (0. 952mmol) のジ-tert-ブチルジカーボナートを2. 0mLのクロロホルムに溶解した溶液を加え、室温下10時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣を、シリカゲルを担体とし、クロロホルム-メタノール(97:3, v/v)混合溶媒を溶出溶媒とするカラムクロマトグラフィーで精製すると、234. 2mg(95%)の収率で目的物が得られた。

[0087] 性状: 無色油状物質.

IR (KBr): 3278, 1701, 1635 cm^{-1} .

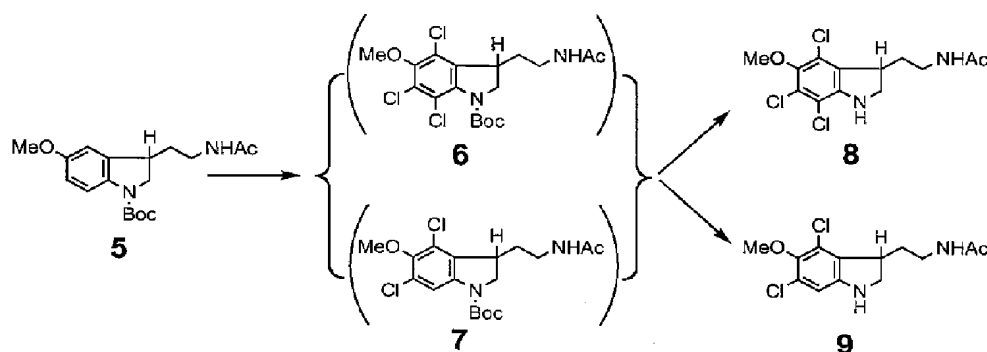
^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 90°C) δ : 1.50 (9H, s), 1.56-1.66 (1H, m), 1.80 (3H, s),

1.82–1.91 (1H, m), 3.13 (2H, q, J=6.4 Hz), 3.22–3.32 (1H, m), 3.56 (1H, dd, J=10.7, 6.4 Hz), 3.71 (3H, s), 4.03 (1H, t, J=10.7 Hz), 6.70 (1H, dd, J=8.5, 2.4 Hz), 6.80 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.47 (1H, br d, J=8.5 Hz), 7.55 (1H, br s).

高分解能質量分析 (FAB⁺) m/z: Calcd for C₁₈H₂₇N₂O₄ (MH⁺): 335.1971. Found: 335.1966.

[実施例11]

N-アセチル-1-tert-ブトキシカルボニル-2, 3-ジヒドロ-5-メトキシトリプタミン (5) からN-アセチル-2, 3-ジヒドロ-4, 6, 7-トリクロロ-5-メトキシトリプタミン (8) 及びN-アセチル-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-5-メトキシトリプタミン (9) の合成
[化14]



[0088] 76. 5mg (0. 23mmol) のN-アセチル-1-tert-ブトキシカルボニル-2, 3-ジヒドロ-5-メトキシトリプタミン (5) を4. 0mLのクロロホルムに溶解した溶液に、92. 0mg (0. 69mmol) のN-クロロコハク酸イミドを加え、3時間還流した。反応液にクロロホルムを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルを担体とし、酢酸エチルエステルを溶出溶媒とするカラムクロマトグラフィーで精製すると、44. 8mgのRf値の同じN-アセチル-1-tert-ブトキシカルボニル-2, 3-ジヒドロ-4, 6, 7-トリクロロ-5-メトキシトリプタミン (6) とN-アセチル-1-tert-ブトキシカルボニル-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-5-メトキシトリプタミン (7) の混合物を得た。この混合物を、2. 0mLのクロロホルム-トリフルオロ酢酸 (4:1, v/v) 混合溶媒に溶解し、室温下3時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた

残渣に8%水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルを担体とし、クロロホルム-メタノール(97:3, v/v)混合溶媒を溶出溶媒とするカラムクロマトグラフィーで分離精製すると、溶出順に、10.1mg (13%)の化合物8と7.3mg (11%)の化合物9を得た。

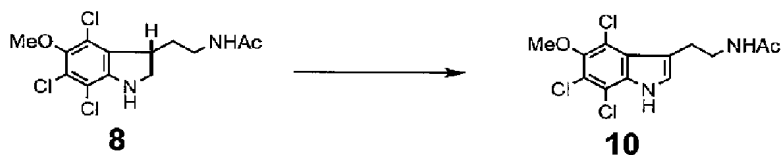
[0089] 化合物8: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83–2.01 (2H, m), 1.97 (3H, s), 3.24–3.41 (2H, m), 3.46–3.56 (2H, m), 3.74 (1H, t, $J=9.4$ Hz), 3.82 (3H, s), 4.03 (1H, br s), 5.60 (1H, br s).

化合物9: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58 (1H, br s), 1.82–1.95 (2H, m), 1.96 (3H, s), 3.25–3.35 (2H, m), 3.38–3.47 (2H, m), 3.69 (1H, t, $J=8.9$ Hz), 3.81 (3H, s), 5.64 (1H, br s), 6.53 (1H, s).

[実施例12]

N-アセチル-2, 3-ジヒドロ-4, 6, 7-トリクロロ-5-メキシトリプタミン(8)から4, 6, 7-トリクロロメラトニン(10)の合成

[化15]



[0090] 10.1mg (0.03mmol)のN-アセチル-2, 3-ジヒドロ-4, 6, 7-トリクロロ-5-メキシトリプタミン(8)を2.0mLのクロロホルムに溶解した溶液に、41.0mg (0.47mmol)の活性二酸化マンガンを加え、室温下24時間攪拌した。溶媒を留去後、得られた残渣を、シリカゲルを担体とし、クロロホルム-メタノール(97:3, v/v)を溶出溶媒とするカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、9.5mg (95%)の目的物を得た。酢酸エチルエステルから再結晶して、無色の針状晶を得た。

[0091] mp 199–201°C.

IR (KBr): 3273, 1624 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.96 (3H, s), 3.18 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.60 (2H, q, $J=6.8$ Hz, 重

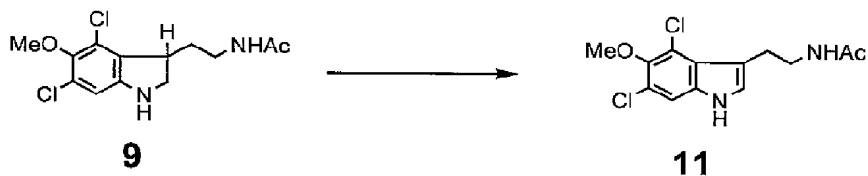
水添加によりt, J=6.8 Hz に変化), 5.57 (1H, br s, 重水添加により消失), 7.13 (1H, br d, J=2.4 Hz, 重水添加によりs に変化), 8.35 (1H, br s, 重水添加により消失).

高分解能質量分析 (FAB⁺) m/z: Calcd for C₁₃H₁₄ClN₃O₂ (MH⁺): 335.0121, 337.0091, 339.0062, 341.0032. Found: 335.0112, 337.0098, 335.0092, 341.0058.

[実施例13]

N-アセチル-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-5-メトキシトリプタミン (9) から4, 6-ジクロロメラトニン (11) の合成

[化16]



[0092] 7. 3mg (0. 024mmol) のN-アセチル-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-5-メトキシトリプタミン (9) を2. 0mL のクロロホルムに溶解した溶液に、15. 0mg (0. 17mmol) の活性二酸化マンガンを加え、室温下24時間撹拌した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルを担体とし、クロロホルム-メタノール (97:3, v/v) を溶出溶媒とするカラムクロマトグラフィーで精製して、6. 2mg (85%) の目的物を得た。

[0093] 性状: 無色油状物質。

[0094] IR (film): 3278, 1653 cm⁻¹.

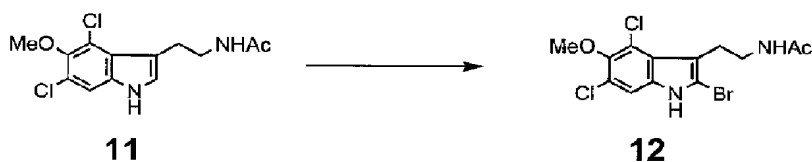
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.96 (3H, s), 3.18 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.60 (2H, q, J=6.7 Hz, 重水添加によりt, J=6.7 Hzに変化), 5.58 (1H, br s, 重水添加により消失), 7.05 (1H, br d, J=2.0 Hz, 重水添加によりs に変化), 7.28 (1H, s), 8.17 (1H, br s, 重水添加により消失).

高分解能質量分析 (FAB⁺) m/z: Calcd for C₁₃H₁₅³⁵ClN₂O₂ (MH⁺): 301.0511, 303.0451, 305.0452. Found: 301.0520, 303.0478, 305.0444.

[実施例14]

4, 6-ジクロロメラトニン (11) から2-ブロモ-4, 6-ジクロロメラトニン (12) の合成

[化17]



[0095] 6. 2mg (0.021mmol) の4, 6-ジクロロメラトニン(11)を1.0mLのクロロホルム-ジエチルエーテル(1:1, v/v)混合溶媒に溶解した溶液に、5.9mg (0.018mmol) のブロミド-過臭化ピリジニウムを加え、室温下36時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルを担体とし、クロロホルム-メタノール(97:3, v/v)を展開溶媒とする薄層クロマトグラフィーを行い、Rf値0.36-0.28のバンドをクロロホルム-メタノール(95:5, v/v)で抽出し、2.0mg (26%)の目的物を得た。酢酸エチルエステルから再結晶して、無色プリズム晶を得た。

[0096] mp 227-229°C (分解)。

[0097] IR (KBr): 3361, 1653 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.93 (3H, s), 3.15 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.58 (2H, q, J=6.6 Hz, 重水添加によりt, J=6.6 Hz に変化), 5.55 (1H, br s, 重水添加により消失), 7.25 (1H, s), 8.28 (1H, br s, 重水添加により消失)。

高分解能質量分析 m/z: Calcd for C₁₃H₁₄BrClN₂O₂ (MH⁺): 378.9615, 380.9586, 380.9595, 382.9557, 382.9566, 384.9536. Found: 378.9614, 380.9565, 380.9565, 382.9547, 382.9547, 384.9557.

[実施例15] インドール誘導体の骨細胞に対する影響試験

N. Suzuki, and A. Hattori, J. Pineal Res., 33, 253-258 (2002)に記載の方法に従って、インドール誘導体の骨細胞に対する影響について試験した。

[0098] キンギョのメス(体重30g前後)をMS222(3-アミノ安息香酸エチルエステルメタンスルホン酸塩(ethyl 3-aminobenzoate, methane sulfonic acid salt))(Aldrich)で麻酔し、ウロコを所要枚数剥離した。そのウロコを1%の抗生物質(ペニシリン-ストレプトマイシン混合物)を含むイーグルスの最少培地(大日本製薬)で2度洗浄した。同様の培

地を24穴のプレートにそれぞれ1mlずつ入れ、前記ウロコを複数枚ずつ(通常8枚)それぞれ入れるとともに、各穴に 10^{-4} 、 10^{-6} 、 10^{-8} Mのインドール誘導体をそれぞれ添加した。次いで、これらを15℃で6時間培養した。なお、インドール誘導体無添加の群(コントロール)も作成し、骨細胞に対する作用を比較した。この時、破骨細胞用と骨芽細胞用の2群を設けた。即ち、コントロール、 10^{-4} 、 10^{-6} 、 10^{-8} Mのインドール誘導体(それぞれ2穴)の合計8穴作成した。したがって、24穴のプレートでは3種類のインドール誘導体を調べることができる。

[0099] 培養後、培地を取り除き、10%ホルマリンの入った0.05Mカコジル酸緩衝液(pH 7.4)を加え、固定した。このウロコは、酵素活性の測定まで、0.05Mカコジル酸緩衝液中に4℃で保管した。

[0100] 本試験に供した2-ブロモメラトニン(式(I)においてXが臭素原子、 R^1 が水素原子、 R^2 がメチル基、 R^3 、 R^5 及び R^6 が水素原子、 R^4 がメチル基である化合物)は公知化合物であり、M. Somei, Y. Fukui, M. Hasegawa, N. Oshikiri, and T. Hayashi, *Heterocycles*, **53**, 1725-1736 (2000)記載の方法により合成した。

[0101] (1)破骨細胞の受ける影響:酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ(TRAP)の活性測定
前記固定処理を施したウロコを取り出し、ウロコの重量を測定した。測定後、ウロコを96穴のマイクロプレートに入れ、それぞれの穴に20mM酒石酸及び10mMパラニトロフェノールリン酸(基質)の入った100mM酢酸緩衝液を200 μ l加え、25℃で1時間反応させ、次いで2N水酸化ナトリウム水溶液(50 μ l)を加えて反応を止めた。その後、反応終了液150 μ lを別のマイクロプレートに移し、TRAPにより生じたパラニトロフェノール(pNP)の量を分光光度計(405nm)により測定した。破骨細胞の活性は、ウロコ1mg当り、1時間にパラニトロフェノールリン酸を分解し、pNPを産生させた量として表示した。

[0102] 結果を図1A、図1B及び表1に示す。

[表1]

TRAP 活性

インドール誘導体	濃度 (M)	パラニトロフェノール産生量 (nmol/mg ウロコ/時間)
メラトニン	10^{-8}	$2.91 \pm 0.13^{***}$
	10^{-6}	$2.69 \pm 0.15^{***}$
	10^{-4}	$2.67 \pm 0.11^{***}$
2-ブロモメラトニン	10^{-8}	3.02 ± 0.23
	10^{-6}	$2.62 \pm 0.17^{**}$
	10^{-4}	$2.83 \pm 0.23^*$
2,4,6-トリブロモメラトニン	10^{-8}	$2.88 \pm 0.08^{**}$
	10^{-6}	$2.87 \pm 0.13^{**}$
	10^{-4}	$2.93 \pm 0.18^{**}$
1-アリル-2,4,6-トリブロモメラトニン	10^{-8}	$2.99 \pm 0.13^{**}$
	10^{-6}	$2.89 \pm 0.12^{***}$
	10^{-4}	$2.87 \pm 0.10^{***}$
2,4,6-トリブロモ-1-プロパルギルメラトニン	10^{-8}	$2.78 \pm 0.15^{***}$
	10^{-6}	$2.82 \pm 0.15^{***}$
	10^{-4}	$2.78 \pm 0.13^{***}$
1-ベンジル-2,4,6-トリブロモメラトニン	10^{-8}	$2.85 \pm 0.20^{**}$
	10^{-6}	$2.83 \pm 0.20^{**}$
	10^{-4}	$2.59 \pm 0.24^{***}$
2,4,6,7-テトラブロモメラトニン	10^{-8}	3.19 ± 0.14
	10^{-6}	$2.83 \pm 0.16^{**}$
	10^{-4}	$2.71 \pm 0.17^{***}$
コントロール	(無添加)	3.43 ± 0.04

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

[0103] (2) 骨芽細胞の受ける影響: アルカリホスファターゼ (ALP) 活性測定

前記固定処理を施したウロコを取り出し、ウロコの重量を測定した。測定後、ウロコを96穴のマイクロプレートに入れ、それぞれの穴に10mMパラニトロフェノールリン酸(基質)、1mM塩化マグネシウム及び0.1mM塩化亜鉛の入った100mMトリス-塩酸緩衝液(pH9.5)を200 μ l加えて25℃で1時間反応させ、2N水酸化ナトリウム水溶液(50 μ l)を加えて反応を止めた。その後、反応終了液150 μ lを別のマイクロプレートに移し、ALPにより生じたpNPの量を分光光度計(405nm)により測定し、活性を求めた。

[0104] 結果を図2A、図2B及び表2A～表2Gに示す。

[表2A]

ALP活性

インドール誘導体	濃度 (M)	パラニトロフェノール産生量 (nmol/mg ウロコ/時間)
メラトニン	10^{-8}	$5.45 \pm 0.27^*$
	10^{-6}	$5.42 \pm 0.25^*$
	10^{-4}	$5.19 \pm 0.36^{**}$
コントロール	(無添加)	6.17 ± 0.34

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

[表2B]

ALP活性

インドール誘導体	濃度 (M)	パラニトロフェノール産生量 (nmol/mg ウロコ/時間)
2-ブロモメラトニン	10^{-8}	$7.41 \pm 0.35^*$
	10^{-6}	6.03 ± 0.66
	10^{-4}	5.72 ± 0.47
コントロール	(無添加)	6.17 ± 0.34

* $p < 0.05$

[表2C]

ALP活性

インドール誘導体	濃度 (M)	パラニトロフェノール産生量 (nmol/mg ウロコ/時間)
2,4,6-トリブロモメラトニン	10^{-8}	$7.58 \pm 0.70^{**}$
	10^{-6}	6.61 ± 0.38
	10^{-4}	6.00 ± 0.38
コントロール	(無添加)	6.00 ± 0.13

** $p < 0.01$

[表2D]

ALP活性

インドール誘導体	濃度 (M)	パラニトロフェノール産生量 (nmol/mg ウロコ/時間)
1-アリル-2,4,6-トリブロモメラトニン	10^{-8}	$8.30 \pm 0.68^{**}$
	10^{-6}	6.79 ± 0.63
	10^{-4}	6.44 ± 0.44
コントロール	(無添加)	6.17 ± 0.34

** $p < 0.01$

[表2E]

ALP活性

インドール誘導体	濃度 (M)	パラニトロフェノール産生量 (nmol/mg ウロコ/時間)
2,4,6-トリプロモ-1-プロパルギ ルメラトニン	10^{-8}	7.07 ± 0.75
	10^{-6}	$8.66 \pm 0.47^*$
	10^{-4}	7.55 ± 0.76
コントロール	(無添加)	6.00 ± 0.18

* $p < 0.05$

[表2F]

ALP活性

インドール誘導体	濃度 (M)	パラニトロフェノール産生量 (nmol/mg ウロコ/時間)
1-ベンジル-2,4,6-トリプロモメ ラトニン	10^{-8}	$8.44 \pm 1.00^{**}$
	10^{-6}	$7.92 \pm 0.55^*$
	10^{-4}	$7.77 \pm 0.37^*$
コントロール	(無添加)	6.00 ± 0.13

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

[表2G]

ALP活性

インドール誘導体	濃度 (M)	パラニトロフェノール産生量 (nmol/mg ウロコ/時間)
2,4,6,7-テトラプロモメラトニン	10^{-8}	$7.90 \pm 0.73^{**}$
	10^{-6}	6.12 ± 0.50
	10^{-4}	6.12 ± 0.41
コントロール	(無添加)	6.11 ± 0.31

** $p < 0.01$

図1A、図1B及び表1、並びに図2A、図2B及び表2A～表2Gから、メラトニンが破骨細胞及び骨芽細胞の両者に対して抑制的に作用するのに対し、本発明のインドール誘導体は破骨細胞を抑制し、骨芽細胞を活性化する作用を有することがわかる。また、本発明のインドール誘導体の破骨細胞抑制作用は、高濃度(10^{-4} M)の方が強く、骨芽細胞活性化作用は低濃度(10^{-8} M)の方が強い傾向を示した。この結果から、本発明のインドール誘導体は低濃度でも効果を発揮し、優れた骨粗鬆症治療薬となりうることが示された。

[0105] 本明細書中で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書中にとり入れるものとする。

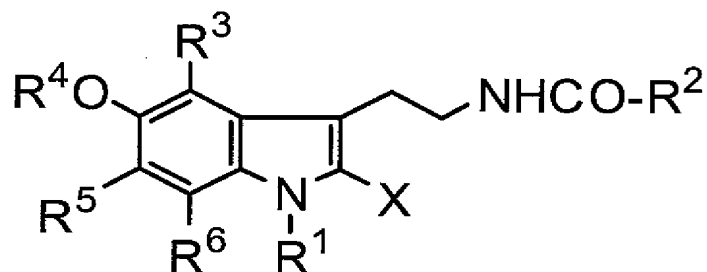
産業上の利用可能性

[0106] 本発明は骨粗鬆症治療薬、骨芽細胞活性化剤及び破骨細胞抑制剤等の医薬の分野で利用される。

請求の範囲

[1] 次式(I):

[化1]



(式中、Xはハロゲン原子を表し;R¹は水素原子、置換又は非置換のC₁₋₆-アルキル基、置換又は非置換のC₂₋₆-アルケニル基、置換又は非置換のC₂₋₆-アルキニル基、置換又は非置換の芳香族基、置換又は非置換のアラルキル基、置換又は非置換のアシル基、置換又は非置換のアリールスルホニル基、置換又は非置換のC₁₋₆-アルキルスルホニル基、又は水酸基を表し;R²は置換又は非置換のC₁₋₂₁-アルキル基を表し;R³、R⁵及びR⁶は、同一又は異なり、水素原子又はハロゲン原子を表し;R⁴は水素原子、又は置換又は非置換のC₁₋₆-アルキル基を表す。)

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する骨粗鬆症治療薬。

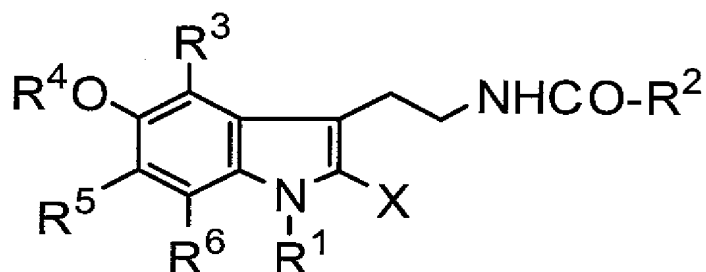
[2] 請求項1記載の式(I)で示される化合物又はその塩を含有する骨芽細胞活性化剤

。

[3] 請求項1記載の式(I)で示される化合物又はその塩を含有する破骨細胞抑制剤。

[4] 次式(I'):

[化2]



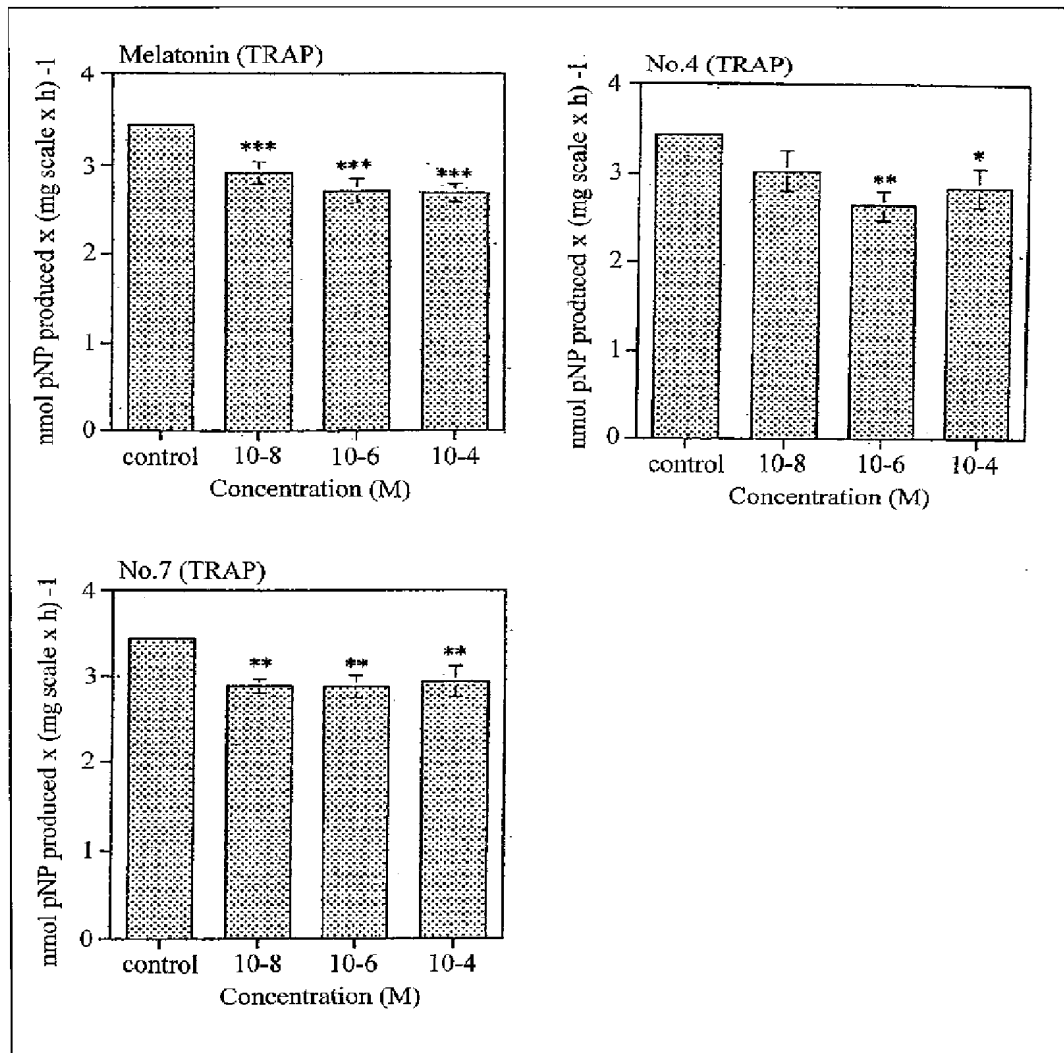
(式中、Xはハロゲン原子又は水素原子を表し;R¹は水素原子、置換又は非置換のC₁₋₆-アルキル基、置換又は非置換のC₂₋₆-アルケニル基、置換又は非置換のC₂₋₆-アルキニル基、置換又は非置換の芳香族基、置換又は非置換のアラルキル基、置換又は非置換のアシル基、置換又は非置換のアリールスルホニル基、置換又は非置換のC₁₋₆-アルキルスルホニル基、又は水酸基を表し;R²は置換又は非置換のC₁₋₂₁-アルキル基を表し;R³、R⁵及びR⁶は、同一又は異なり、水素原子又はハロゲン原子を表すが、Xが水素原子を表す場合、R³、R⁵及びR⁶の少なくとも1つは塩素原子を表し;R⁴は水素原子、又は置換又は非置換のC₁₋₆-アルキル基を表す。)

で示される化合物又はその塩(但し、前記式(I')において、Xが臭素原子、R¹が水素原子、R²がメチル基、R³、R⁵及びR⁶が水素原子、R⁴がメチル基である化合物、X及びR⁵が臭素原子、R¹が水素原子、R²がメチル基、R³及びR⁶が水素原子、R⁴がメチル基である化合物、X及びR³が臭素原子、R¹が水素原子、R²がメチル基、R⁵及びR⁶が水素原子、R⁴がメチル基である化合物、並びにX、R³及びR⁵が臭素原子、R¹が水素原子、R²がメチル基、R⁶が水素原子、R⁴がメチル基である化合物を除く。)

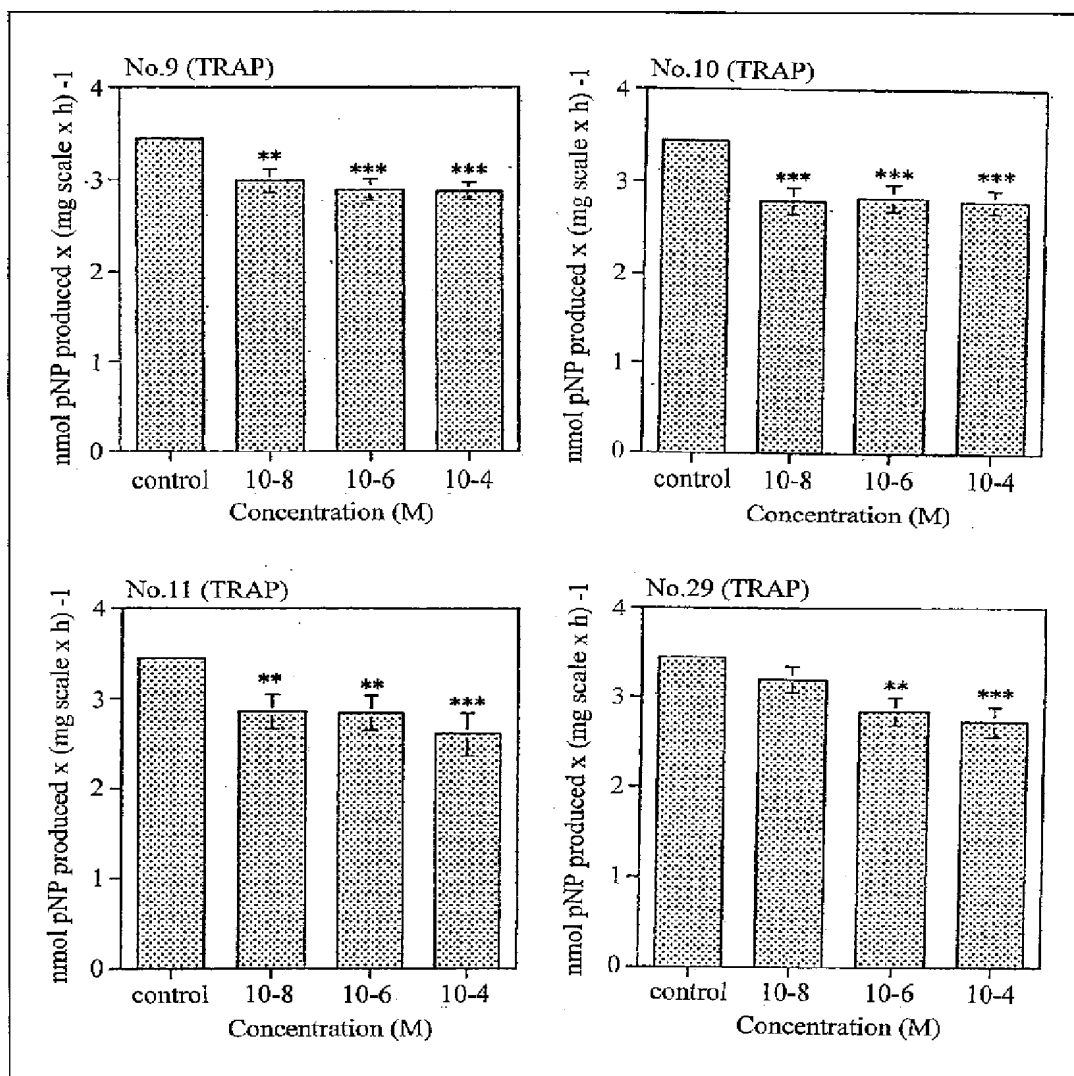
- [5] 請求項4記載の式(I')において、Xが臭素原子、R¹が置換又は非置換のC₁₋₆-アルキル基、置換又は非置換のC₂₋₆-アルケニル基、置換又は非置換のC₂₋₆-アルキニル基、置換又は非置換の芳香族基、置換又は非置換のアラルキル基、置換又は非置換のアシル基、置換又は非置換のアリールスルホニル基、又は置換又は非置換のC₁₋₆-アルキルスルホニル基、R²がメチル基、R³、R⁵及びR⁶は、同一又は異なり、水素原子又は臭素原子、R⁴はメチル基である化合物又はその塩。

- [6] 請求項4又は5記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

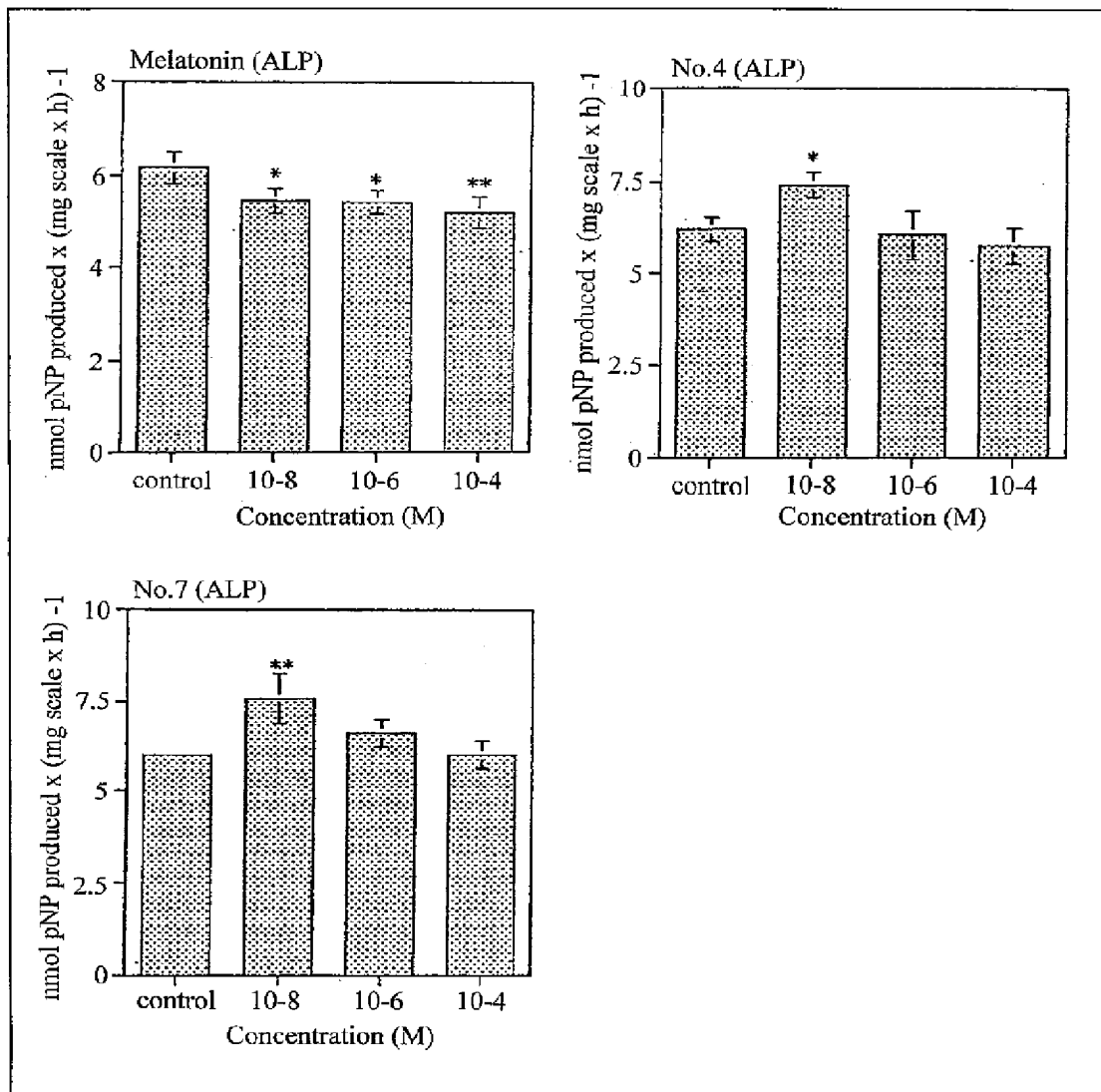
[図1A]



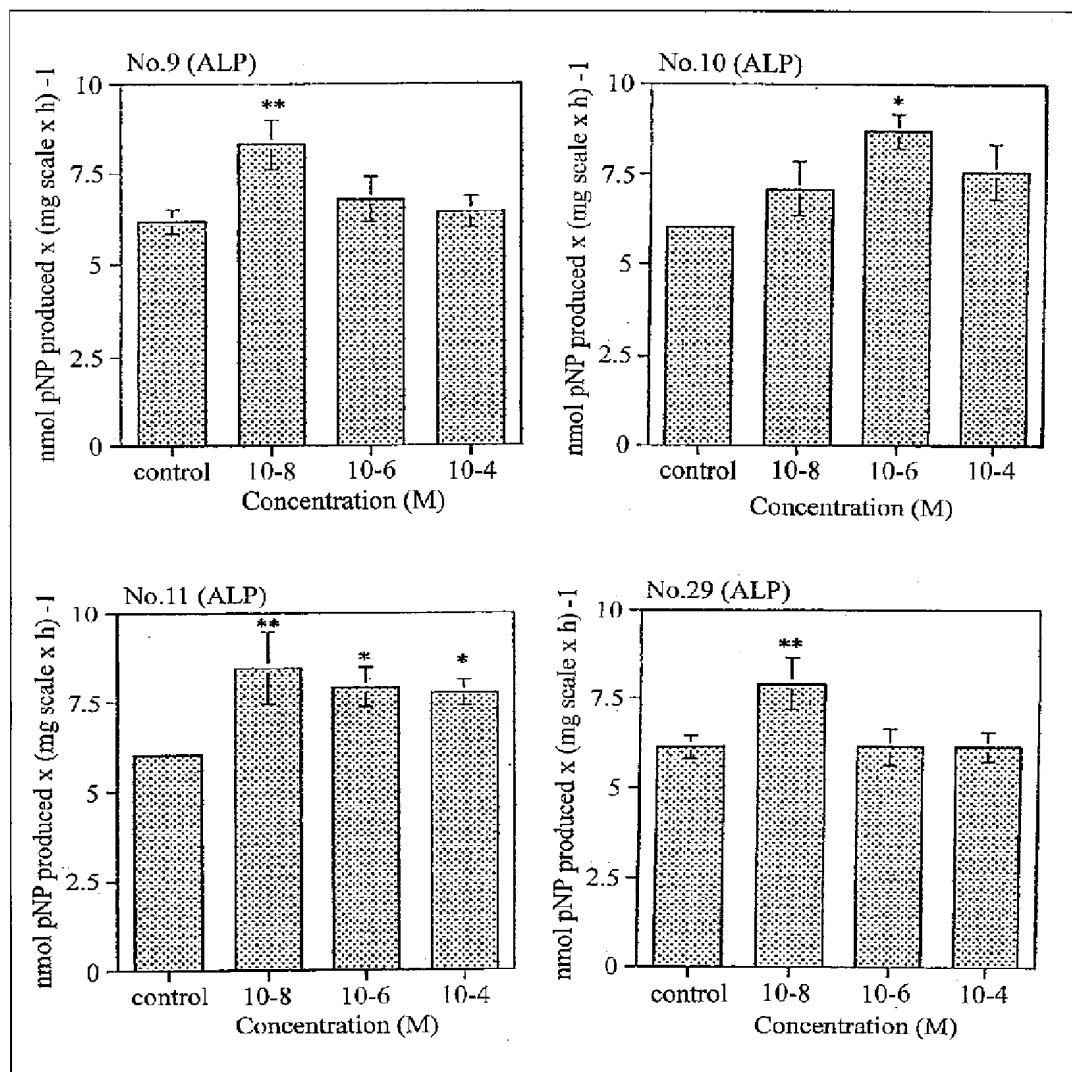
[図1B]



[図2A]



[図2B]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003743

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/4045, A61P19/10, C07D209/16, 209/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/404-405, C07D209/16, 209/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Caplus/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Roth, J.A. et al., J.Biol.Chem., Vol.274, No.31, pages 22041 to 22047, 1999	1-6
X	JP 52-57169 A (Eli Lilly and Co.), 11 May, 1977 (11.05.77), & DE 2645865 A & FR 2329274 A & US 4087444 A & GB 1562825 A	4, 6
X	JP 6-263635 A (I.F.L.O. S.a.s. di Giorgio e Aldo Laguzzi), 20 September, 1994 (20.09.94), & EP 483077 A & US 5272141 A	4, 6
X	JP 6-183968 A (I.F.L.O. S.a.s. di Giorgio e Aldo Laguzzi), 05 July, 1994 (05.07.94), & EP 585206 A1 & US 5552428 A	4, 6



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 May, 2005 (12.05.05)

Date of mailing of the international search report

07 June, 2005 (07.06.05)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003743

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 5-155769 A (Gabriele Biella), 22 June, 1993 (22.06.93), & EP 513702 A2 & US 5430029 A	4, 6
X	JP 6-199784 A (Adir et Co.), 19 July, 1994 (19.07.94), & EP 527687 A2 & US 5276051 A & US 5308866 A & US 5380750 A	4, 6
X	US 4614807 A (Eli Lilly and Co.), 30 September, 1986 (30.09.86), (Family: none)	4, 6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int.Cl.⁷ A61K31/4045, A61P19/10, C07D209/16, 209/30

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int.Cl.⁷ A61K31/404-405, C07D209/16, 209/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

Caplus/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Roth, J. A. et.al, J. Biol. Chem., Vol.274, No.31, pp.22041-22047, 1999	1-6
X	JP 52-57169 A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 1977.05.11 & DE 2645865 A & FR 2329274 A & US 4087444 A & GB 1562825 A	4, 6
X	JP 6-263635 A (イ・エフ・エ・エル・オ・エッセ・ア・エッセ・ディ・ジ・オルジ・ヨ・エ・アルト・ラグ・ツィ) 1994.09.20 & EP 483077 A & US 5272141 A	4, 6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
12.05.2005

国際調査報告の発送日 07.6.2005

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

8829

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 6-183968 A (イプロ・エッセ・ア・エッセ・デ・イ・シヨルジ・オ・エ・アルト・ラグ・ジ・イ) 1994. 07. 05 & EP 585206 A1 & US 5552428 A	4, 6
X	JP 5-155769 A (カプリーレ ヒエッラ) 1993. 06. 22 & EP 513702 A2 & US 5430029 A	4, 6
X	JP 6-199784 A (アテール エコンパニー) 1994. 07. 19 & EP 527687 A2 & US 5276051 A & US 5308866 A & US 5380750 A	4, 6
X	US 4614807 A (Eli Lilly and Company) 1986. 09. 30 (ファミリーなし)	4, 6